



D3

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 197 06 667 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 L 27/00
// C07K 17/00

②1 Aktenzeichen: 197 06 667.4
②2 Anmeldetag: 20. 2. 97
④3 Offenlegungstag: 27. 8. 98

DE 197 06 667 A 1

⑦1 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:
Nies, Berthold, Dr., 64407 Fränkisch-Crumbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Knochenersatzmaterial mit einer Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Knochenersatzmaterial basierend auf einem porösen Polymermaterial, das eine Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz aufweist.

Dr. rer. DT 4734272

DE 197 06 667 A 1

Die Erfindung betrifft Knochenersatzmaterial basierend auf einem porösen Polymermaterial, das eine Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz aufweist.

Unter Knochenersatzmaterialien sind Materialien zu verstehen, die als Implantate für den Ersatz oder die Rekonstitution von Knochenstrukturen aufgrund von Defekten nach krankheits- oder unfallbedingten operativen Eingriffen dienen. Beispielhaft zu nennen sind Implantatformkörper wie Knochenprothesen verschiedenster Art, Knochen Verbindungselemente etwa in Form von Markraumnägel, Knochenschrauben und Osteosyntheseplatten, Implantatmaterialien zur Auffüllung von Spongiosa-Knochendefekten oder von Zahnextraktionshöhlen sowie zur plastisch-chirurgischen Behandlung von Konturdefekten im Kiefer-Gesichtsbereich.

Für den Einheilungsprozeß werden solche Implantatmaterialien als besonders günstig angesehen, die eine hohe Bioaktivität aufweisen, nämlich dahingehend, daß sie im Organismus angenommen und in ihm integriert werden. Im Falle von Knochenersatzmaterial bedeutet dies, daß es bald mit körpereigenem Gewebe, insbesondere mit dem Knochen, fest und dauerhaft verwachsen soll.

Es ist bekannt, daß bislang die günstigsten Einheilungsergebnisse praktisch nur mit körpereigenen Materialien, d. h. also mit Knochentransplantaten, erreicht werden. Die Verfügbarkeit von Knochentransplantaten ist naturgemäß begrenzt. Autologe Transplantate, also Transplantate vom selben Individuum sind, sofern überhaupt in geeigneter Form und Menge vorhanden, nur durch mindestens einen zusätzlichen operativen Eingriff entnehmbar, wodurch wiederum ein zusätzlicher Heilungsvorgang am Entnahmeort bedingt wird. Gleiches gilt prinzipiell auch für homologe Transplantate also Transplantate von Spenderindividuen der gleichen Art. Bei diesen kommen noch Probleme der Verträglichkeit hinzu sowie auch die heute immer noch nicht völlig auszuschließende Infektionsgefahr mit Viren, wie insbesondere Hepatitis- und HIV-Viren. Weiterhin ist die Lagerung von Spendermaterial in Knochenbanken aufwendig und letztendlich zeitlich nur begrenzt.

Implantatmaterialien für den Knochenersatz aus nicht körpervarianten synthetischen oder aus körpervarianten Materialien können, je nach Natur und Beschaffenheit ein bioinertes bis bioaktives Verhalten zeigen. Die Einheilungsergebnisse von körpereigenen Knochentransplantaten konnten bislang jedoch noch von keinem synthetischen Implantatmaterial erreicht werden.

Neuere Erkenntnisse zeigen, daß der knöchernen Integration des Implantatmaterials zunächst eine zelluläre Besiedlung der Oberfläche vorausgehen muß. Darauf folgt eine Abscheidung extrazellulärer Matrix und die Bildung von neuem Knochengewebe. Der gesamte Vorgang ist multifaktoriell und wird wesentlich beeinflusst von den Eigenschaften des Knochenersatzmaterials, der Vitalität des knöchernen Lagers und den biomechanischen Gegebenheiten.

Bekannt sind die guten bis sehr guten osteokonduktiven Eigenschaften von Calcium-Phosphat-Keramiken, Hydroxylapatit-haltigem Knochenzement und speziellen Polymeren, die sich insbesondere durch eine hydrophile Oberfläche auszeichnen. Die gute Osteokonduktivität dieser Materialien läßt sich aber häufig nicht mit optimierten biomechanischen Eigenschaften kombinieren, so sind besonders die Keramiken spröde und wenig adaptierbar auf die elastischen Anforderungen im Knochen.

Eine Möglichkeit, die zelluläre Adhäsion auf Oberflächen zu stimulieren, wurde mit der Entdeckung der Integrine

(Proteine in der Zellmembran) gefunden. Die Integrine erkennen Aminosäuresequenzen, beispielsweise die RGD-Sequenz, auf Strukturproteine und binden daran. Damit wird die Adhäsion von Zellen im Körper gesteuert.

Die Beschickung von Implantatoberflächen mit synthetisch zugänglichen Peptiden mit RGD-Sequenzen mit dem Ziel, die Einheilung der Implantate zu beschleunigen ist bekannt. Bei den bisher bekannten Implantaten handelt es sich meist um metallische Prothesen, insbesondere aus Titan bzw. Titanlegierungen. Doch liegen hier noch keine überzeugenden Implantate mit entsprechenden Ergebnissen vor, die an die Einheilungsergebnisse von körpereigenen Knochentransplantaten herankommen könnten.

Der Erfindung lag daher die Problemstellung zugrunde, ein Knochenersatzmaterial zur Verfügung zu stellen, das nicht nur die zelluläre Adhäsion herbeiführen kann, sondern das auch schneller knöchern integriert werden kann, und somit eine biologische Aktivität aufweist, die der von körpereigenen Knochentransplantaten möglichst nahe kommt.

Es wurde nun gefunden, daß dies von einem Knochenersatzmaterial erreicht wird, das im wesentlichen aus einem porösen Polymermaterial mit einer Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz aufgebaut ist.

Die Beschickung von Implantatoberflächen mit synthetisch zugänglichen Peptiden mit RGD-Sequenzen ist bekannt. Bei den bisher bekannten und getesteten Implantaten handelt es sich meist um metallische Prothesen, insbesondere aus Titan bzw. Titanlegierungen. Weiterhin ist bekannt (beispielsweise aus der WO 91-05 036), Oberflächen wie die von Polymeren, Metallen oder auch Keramikmaterialien mit Peptiden, die u. a. auch RGD-Sequenzen aufweisen können, zu behandeln. In diesem Falle werden diese Peptide jedoch gezielt kovalent gebunden. Die genannten Oberflächen werden entsprechend mit reaktiven Gruppen aktiviert und mit einem Kupplungsreagenz mit den Peptiden umgesetzt, wobei die Peptide kovalent gebunden werden. Es sind jedoch keinerlei Hinweise enthalten, die zu den erfindungsgemäßen porösen polymeren Knochenersatzmaterialien, die mit Peptiden beladen werden (also keine gezielte Herbeiführung kovalenter Bindungen), die die Zelladhäsion auf der Oberfläche der Implantate stimulieren, führen würden.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Knochenersatzmaterial auf Basis eines porösen Polymermaterials, das eine Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz aufweist.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein derartiges Knochenersatzmaterial, das als Implantatformkörper vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Implantationsset aus zwei oder mehr getrennten Komponenten, dessen eine Komponente ein erfindungsgemäßes Knochenersatzmaterial und eine andere Komponente eine flüssige Präparation eines Peptides mit RGD-Aminosäuresequenz beinhaltet.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz zur Beladung der Oberfläche eines porösen und/oder oberflächenstrukturierter Polymermaterials für den Knochenersatz, wodurch eine biologische Aktivierung durch Stimulation der Zelladhäsion auf diese Oberfläche erfolgt.

Weiterhin ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur biologischen Aktivierung von Knochenersatzmaterialien auf Basis eines porösen Polymermaterials durch Stimulation der Zelladhäsion an deren Oberfläche, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man deren Oberfläche mit einer flüssigen Präparation eines Peptides mit RGD-Aminosäuresequenz belegt.

Polymermaterialien stellen ein ansonsten wenig biokompatibles Material dar, die zwar in ihren mechanischen Eig-

schaften an den Knochen adaptiert werden können, aber bisher nicht als Knochenersatz eingesetzt werden, weil sie sich nicht mit dem Knochen verbinden.

Die Relevanz der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, daß dieses wenig biokompatible Polymermaterial, das aus mechanischen Gründen sehr wohl als Knochenersatz erwünscht wäre, durch die Beladung mit RGD-Peptiden optimiert und die Biokompatibilität erreicht wird.

Bevorzugt sind dabei poröse polymere Materialien, die im wesentlichen Polyacryl- und/oder Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate (PMMA), Polyethylene (PE), Polypropylene (PP) und/oder Polytetrafluorethylene (PTFE) darstellen. Es können selbstverständlich auch Copolymere der genannten Polymeren untereinander sowie auch Copolymere dieser Polymeren mit anderen Polymeren eingesetzt werden. Die Herstellung solcher Polymermaterialien sind dem Fachmann allgemein bekannt und muß hier nicht näher erläutert werden.

Im einer bevorzugten Ausführungsform liegt in dem erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterial das poröse Polymermaterial selbst als Implantatformkörper vor, oder es bildet in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die Oberfläche oder eine Oberflächenbeschichtung eines Implantatformkörpers.

Insbesondere sind solche erfindungsgemäßen Formkörper bevorzugt, die ein teilweise oder vollständig interkonnektierendes Porensystem aufweisen. Polymere mit solchen Porensystemen können beispielsweise hergestellt werden analog der in der Patentanmeldung EP 0 705 609 beschriebenen Art und Weise. Des weiteren sind dem Fachmann jedoch die allgemeinen Verfahren zur Herstellung von porösen Polymermaterialien wohl bekannt und es muß daher hier nicht weiter darauf eingegangen werden. Ferner sind Materialien dieser Art auch im Handel erhältlich. Ihre Zusammensetzung und die Art ihrer Verarbeitung sind dem Fachmann geläufig.

Bevorzugt sind dabei auch Polymere oder Komposite aus Polymeren und mineralischen oder metallischen Zusätzen, insbesondere in Partikel- oder Faserform.

Liegt das Polymermaterial selbst als poröses Implantat vor, so kann es beispielsweise nach den in der bereits genannten EP 0 705 609 beschriebenen Verfahren durch punktuelle Verschmelzung von Polymethylmethacrylat-Partikeln (PMMA) hergestellt werden. Dieses Verfahren wird im wesentlichen so durchgeführt, daß man drei verschiedene Komponenten miteinander vermengt. Die erste Komponente ist dabei eine Feststoffkomponenten, bestehend aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern (diese Polymerisate sind im Handel erhältlich) sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen. Die zweite Komponente ist eine flüssige Komponente, bestehend aus Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren, gegebenenfalls mit Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren. Die dritte Komponente besteht aus einem grobteiligen Granulat, aus einem biokompatiblen Material mit größtem Partikeldurchmesser von 0,5 bis 10 mm. Bevorzugte Materialien basieren auf Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten, Polyolefinen, Copolymeren von Acrylaten mit Styrol und/oder Butadien sowie Epoxidharzen. Die drei Hauptkomponenten werden zusammengebracht und miteinander vermischt. Nach inniger Durchmischung der Komponenten setzt durch den enthaltenen Katalysator die Polymerisation ein; für den Zeitraum einiger Minuten bleibt die Masse flüssig bis plastisch verformbar, danach liegt das ausgehärtete Endprodukt vor. So können also poröse Implantate aus Knochenementpartikeln hergestellt werden, die vorzugsweise eine in-

terkonnektierende Porosität aufweisen. Erfindungsgemäß werden diese Materialien dann mit RGD-enthaltenden Peptiden beladen. Dieses poröse Knochenersatzmaterial kann in üblicher Weise während des flüssigen bzw. plastischen Stadiums als Knochenzement für die Implantation von Knochenprothesen verwendet werden. Der Chirurg kann auch die Masse zu Formkörpern beliebiger Form und Größe verarbeiten und diese nach der Aushärtung zur Rekonstruktion von Knochendefekten oder als lokale Wirkstoffdepots in die zu behandelnden Körperbereiche implantieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die porösen Polymermaterialien eine mittlere Porenweite von 0,05 mm bis 2,50 mm, insbesondere bevorzugt 0,10 mm bis 1,25 mm auf.

Erfindungsgemäß muß also die Oberfläche des Implantatformkörpers eine poröse Form aufweisen, was beispielsweise in der Form realisiert sein kann, daß ein Verbundwerkstoff oder ein Knochenzement mit einer porösen Oberflächenbeschichtung oder einer entsprechenden aufgerauten Oberfläche versehen ist.

Bildet das poröse Polymermaterial die Oberfläche oder die Oberflächenbeschichtung eines Implantatformkörpers, so können diese aus allen bekannten und üblichen Implantatwerkstoffen bestehen, sofern sie mit einer Schicht aus porösem Polymer überzogen werden können. Implantatstoffe können in die Klassen mineralische, insbesondere keramische Werkstoffe, physiologisch akzeptable metallische Werkstoffe, physiologisch akzeptable Polymerwerkstoffe und Verbundwerkstoffe aus zwei oder mehr Materialien der genannten Art eingeteilt werden.

Als mineralische Werkstoffe kommen beispielsweise Materialien in Frage, die auf Calcium-haltigen Materialien basieren, wie insbesondere Calciumcarbonat, Calciumphosphate und von diesen Verbindungen abgeleitete Systeme. Aus der Gruppe der Calciumphosphate sind als bevorzugt Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat und Tetracalciumphosphat zu nennen.

Implantatwerkstoffe auf mineralischer Basis gewährt isten jedoch meist nur dann eine hohe mechanische Stabilität, wenn sie als Keramiken, d. h. also in Form von bei ausreichend hohen Temperaturen gesinterten Materialien bzw. Werkstücken eingesetzt werden.

Näheres zu Knochenkeramiken und besonders günstige Verfahren zu ihrer Herstellung kann beispielsweise den Patentdokumenten DE 37 27 606, DE 39 03 695, DE 41 00 897 und DE 40 28 683 entnommen werden.

Als metallischer Werkstoff wird hauptsächlich Titan oder eine Titanlegierung eingesetzt. Besonders interessant sind auch Verbundmaterialien, die in ihren mechanischen Eigenschaften einen wesentlich breiteren Bereich abdecken als die reinen Polymeren. So ist neben der Anwendung der mit RGD-Peptiden beschichteten Polymeren als Knochenersatz auch die Kombination solcher Materialien mit anderen Implantat-Komponenten von großer Bedeutung.

Als Beispiel für eine solche Kombination ist der Verbund einer Metallprothese (z. B. Titan) mit einem erfindungsgemäß behandelten porösen Polymer zu nennen. Dazu wird z. B. das Titanimplantat auf an sich bekannte Weise für den Verbund mit dem Polymer behandelt. Dies kann beispielsweise nach dem Kevloc-Verfahren oder dem Sulicoater-Verfahren (beschrieben in DE 42 25 106) geschehen. Eine Schicht aus porösem Polymer wird dann auf die verbehandelte Titanoberfläche aufgebracht, beispielsweise analog der in der EP 0 705 609 beschriebenen Weise. Der polymerbeschichtete Teil der Prothese wird dann anschließend mit dem RGD-Peptid beschichtet.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung stellt folgendes Implantatmaterial dar. Anstelle des Ti-

tanimplantats wird ein entsprechendes Implantat aus einem Faserverbundwerkstoff (Kohlefaser und Epoxidharz) mit einer porösen Schicht aus z. B. PMMA überzogen, anschließend findet das Peptid-Coating statt. Ein solches Implantat hat den Vorteil der knochenadaptierten Elastizität, ein grenschichtfreies Knochen-Implantat-Interface zu schaffen und eine optimale Krafteinleitung aus dem Implantat in den Knochen zu erreichen. Klinisch wird damit eine Knochenresorption durch "Stress-shielding" vermieden und die Prothese hält länger.

Die poröse Polymerschicht, die auf einen entsprechenden Implantatwerkstoff aufgebracht wird, hat vorzugsweise eine Schichtdicke von 0,2 mm bis 25 mm, insbesondere bevorzugt von 2,0 mm bis 20 mm.

Die mittlere Porenweite liegt vorzugsweise im Bereich von 0,05 mm bis 2,50 mm, insbesondere bevorzugt ist der Bereich von 0,10 mm bis 1,25 mm.

Als erfindungsgemäß einsetzbare Peptide mit RGD-Sequenz kommen alle Peptide und deren Verbindungen mit nichtpeptidischen Substituenten, die die Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparaginsäure (RGD) enthalten und die über ihre peptidischen und nichtpeptidischen Substituenten auf den Polymeroberflächen adhären können, in Betracht.

Folgende Aufzählungen von bevorzugten Peptiden bzw. Peptidverbindungen soll lediglich beispielhaften und keinerlei limitierenden Charakter haben, wobei folgende Abkürzungen verwendet werden:

Asp = Asparaginsäure
Gly = Glycin
Arg = Arginin
Tyr = Tyrosin
Ser = Serin
Phe = Phenylalanin

RGD (Arg-Gly-Asp), GRGD (Gly-Arg-Gly-Asp), GRGDY (Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr), RGDS (Arg-Gly-Asp-Ser), GRGDS (Gly-Arg-Gly-Asp-Ser), RGDF (Arg-Gly-Asp-Phe), GRGDF (Gly-Arg-Gly-Asp-Phe), Verbindungen von Peptiden mit Fettsäuren oder auch Acrylat-substituierte RGD-Peptide. Die Peptide können sowohl linear als auch cyclisch sein.

Das Coating der erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterialien mit einer Peptidverbindung oder einem Peptid mit RGD-Sequenz ist an sich problemlos. Zweckmäßigerweise geht man von einer geeigneten flüssigen Lösung des entsprechenden Peptids aus, in welche das zu beladende Material eingetaucht wird. Dabei konnte gezeigt werden, daß die endgültigen Belegung der Implantatoberfläche in einem weiten Bereich relativ unabhängig von der Konzentration der Lösung ist. Bei sehr niedrigen Konzentrationen kann durch entsprechende Verlängerung der Expositionszeit genauso eine vollständige Beladung der Oberfläche erzielt werden.

Als bevorzugter Konzentrationsbereich für die Peptidlösung kann 10 ng–100 µg/ml angegeben werden. Die Expositionszeit beträgt vorzugsweise 10 Minuten bis 24 Stunden.

Die Oberflächenbelegung mit Peptiden beträgt vorzugsweise 50% bis 100% der freien Oberfläche.

Die Peptidsubstanz adhärert dabei ohne weitere Behandlung fest auf der polymeren Oberfläche. Die Implantate werden auf übliche Weise sterilisiert, beispielsweise durch γ -Bestrahlung, Hitze oder Ethylenoxid, und sind dann implantationsbereit.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das erfindungsgemäße Knochenersatzmaterial in Form eines gebrauchsfertigen Implantationssets aus zwei oder mehr ge-

trennten Komponenten vor, worin eine Komponente ein poröses Polymermaterial, vorzugsweise als Implantatformkörper, und eine andere Komponente eine flüssige Präparation eines Peptides mit RGD-Sequenz beinhaltet. Eine derartige Ausführungsform ist besonders zweckmäßig, um mögliche Stabilitätsprobleme, die bei einer Langzeitlagerung von bereits fertig konfektionierten erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterialien auftreten könnten, wirksam zu begegnen. Die Anwendung der erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterialien in Form eines derartigen Implantationssets erfolgt in der Weise, daß man kurz vor oder während des chirurgischen Eingriffs für die Implantation das poröse polymere Implantationsmaterial mit der RGD-Peptid-enthaltenden Lösung in der vorgeschriebenen Weise belädt.

Je nach Ausführungsform stellt somit das erfindungsgemäße Knochenersatzmaterial einen zumindest gleichwertigen Ersatz für homologe und autologe Knochentransplantate dar oder ist für andere Formen des Knochenersatzes eine erhebliche Verbesserung in Bezug auf das Einheilungsverhalten.

Die erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterialien führen durch die Immobilisierung von Peptiden mit RGD-Sequenz auf einem porösen Polymer-Implantat nicht nur eine zelluläre Adhäsion herbei, sondern es konnte in Versuchen nachgewiesen werden, daß sich diese Implantatmaterialien signifikant schneller knöchern integrieren als unbehandelte Implantate.

Der positive Einfluß des RGD-Coatings auf das Einheilungsverhalten von Implantaten für den Knochenersatz ist, wie schon erwähnt, auf praktisch alle Arten von Knochenersatzmaterialien und Implantatwerkstoffen übertragbar, sofern diese so geartet bzw. gestaltet sind, daß sie entweder ganz oder teilweise aus porösem Polymermaterial bestehen, oder daß die Implantate mit einer solchen porösen Polymerschicht überzogen sind. Diese Voraussetzung erfüllen auch beispielsweise Implantate, die eine porös strukturierte oder zumindest aufgeraute Oberfläche aufweisen.

Grundsätzlich können die erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterialien nicht nur als Implantatformkörper vorliegen, sondern auch in Pulver-, Granulat-, Partikel oder Faserform, je nachdem, wie es der Einsatzort und der Anwendungszweck erfordert.

Auch ohne weitere Ausführung wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierte Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Die nachfolgenden Beispiele sind repräsentativ für die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1

a) Herstellung eines porösen polymeren Formkörpers

Ein niedrig viskoser Knochenzement (Zusammensetzung: 31 g Polymethylmethacrylat/Polymethylacrylat (94/6)-Copolymer, 6 g Hydroxylapatit-Pulver, 3 g Zirkondioxid) wird mit 30 ml Methylmethacrylat-Monomer auf übliche Weise angerührt. Die Komponenten enthalten das Startersystem Dibenzoylperoxid/Dimethyl-p-toluidin. Zu diesem Teig werden 100 g reines, zylinderförmiges Polymethylmethacrylat-Granulat (Durchmesser 2 mm, Länge 3 mm) zugegeben und mit dem Knochenzement-Teig gründlich gemischt. Die gemischte Masse wird in Polypro-

pylen-Formen gegeben und man läßt ca. 15 Min. aushärten. Es resultiert ein intekonnektierend poröser Körper mit einer Porosität von 20%.

b) Beladung des polymeren Formkörpers mit RGD-Peptid 5

Der nach a) erhaltene Formkörper wird durch Eintauchen in eine Lösung des Tetrapeptides GRGD-Konzentration 100 µg/ml, Expositionszeit ca. 60 Minuten, mit diesem RGD-Peptid beladen und abschließend getrocknet. Anschließend wurde in einem Zelladhäsionstest der Erfolg des Coatings gemessen. Die Ergebnisse zeigen, daß die unbeladenen Zylinder praktisch nicht von Zellen besiedelt werden, während die erfindungsgemäßen Materialien bis in die Tiefe der Poren hinein einen dichten Zellrasen zeigen. 10 15

Beispiel 2

Experimentelle Untersuchungen

Tierart: Kaninchen

Implantate: a) poröser PMMA-Formkörper

b) erfindungsgemäßer PMMA-Formkörper mit GRGD beschichtet

Beide Implantate wurden durch γ-Bestrahlung sterilisiert und in Kaninchenfemora implantiert. 20 25

Implantationsort: In das Patellagleitlager der Femora, linksseitig und rechtsseitig.

Nach 2 Wochen werden die Knochenneubildung und die Mineralisation durch histologische Untersuchung erfaßt. 30

Ergebnis

a) PMMA

Das Implantatlager zeigt nur einen dünnen zirkulären Ring neugebildeter Knochentrabekel, der mit Bindegewebe durchsetzt ist. Eine direkte Auflagerung der Knochentrabekel auf die Zementperlen ist nicht erkennbar. 35 40

b) PMMA + GRGD

Hier kann eine massive trabekuläre Knochenneubildung festgestellt werden, die dreiviertel des gesamten Implantates umschließt; die Knochentrabekel sind den Zementperlen unmittelbar aufgelagert. 45

Patentansprüche

1. Knochenersatzmaterial auf Basis eines porösen Polymermaterials, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz aufweist. 50
2. Knochenersatzmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das poröse Polymermaterial als Implantatformkörper vorliegt. 55
3. Knochenersatzmaterial nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das poröse Polymermaterial die Oberfläche oder eine Oberflächenbeschichtung eines Implantatformkörpers bildet. 60
4. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das poröse Polymermaterial die Oberfläche oder eine Oberflächenbeschichtung eines Implantatformkörpers bildet, der aus einem mineralischen oder metallischen Werkstoff oder aus einem Verbundwerkstoff besteht. 65
5. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das poröse Poly-

mermaterial im wesentlichen ein Polyacryl- und/oder Polymethacrylat, Polymethylmethacrylat, Polyethylen, Polypropylen und/oder Polytetrafluorethylen und/oder ein Copolymer aus diesen Polymeren mit anderen Polymeren ist.

6. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß diese porösen Formkörper ein teilweise oder vollständig interkonnektierendes Porensystem aufweisen.

7. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenbelegung mit Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz 50% bis 100% der freien Oberfläche beträgt.

8. Implantationsset aus zwei oder mehr getrennten Komponenten, dessen eine Komponente ein Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und eine andere Komponente eine flüssige Präparation eines Peptides mit RGD-Aminosäuresequenz beinhaltet.

9. Verwendung von Peptiden mit RGD-Aminosäuresequenz zur Beladung der Oberfläche eines porösen und/oder oberflächenstrukturierten Polymermaterials für den Knochenersatz, wodurch eine biologische Aktivierung durch Stimulation der Zelladhäsion auf dieser Oberfläche erfolgt.

10. Verfahren zur biologischen Aktivierung von Knochenersatzmaterialien auf Basis eines porösen Polymermaterials durch Stimulation der Zelladhäsion an deren Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß man deren Oberfläche mit einer flüssigen Präparation eines Peptides mit RGD-Aminosäuresequenz belegt zur biologischen Aktivierung von Knochenersatzmaterialien auf Basis eines porösen Polymermaterials durch Stimulation der Zelladhäsion an deren Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß man deren Oberfläche mit einer flüssigen Präparation eines Peptides mit RGD-Aminosäuresequenz belegt. 50 55 60 65

ICS A61L027-28
Abstract

DE 19706667 A UPAB: 19981021

Preferably the porous polymer is a polyacrylate and/or polymethacrylate, polymethylmethacrylate, polyethylene, polypropylene and/or polytetrafluoroethylene and/or a copolymer of these with other polymers.

USE - The bone substitute is preferably used as or as part of an implant, especially as the surface or surface coating of an implant made from a conventional mineral or metallic material or a composite. However, it can also be made up as a powder, granulate, particulate or fibre.

ADVANTAGE - The presence of the peptide coating gives the bone substitute a biological activity which comes as close as possible to that of body-specific bone transplant material. Adhesion of cells to the bone substitute is stimulated and the substitute integrates into bone more rapidly than untreated implants.

Dwg.0/0

Accession Number

1998-457732 [40] WPINDEX